

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE FÁRMACIA



**PLANTAS MEDICINAIS E MEDICAMENTOS À BASE DE
PLANTAS NA TERAPÊUTICA DA DIABETES**

Sara Celestina Garcia Pereira

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

2011-2012

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE FÁRMACIA



**PLANTAS MEDICINAIS E MEDICAMENTOS À BASE DE
PLANTAS NA TERAPÊUTICA DA DIABETES**

Sara Celestina Garcia Pereira

Monografia orientada pela Professora Doutora Olga Duarte Silva

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

2011-2012

RESUMO

A diabetes constitui um grave problema a escala mundial e atingi milhares de pessoas. A gravidade do problema de saúde que a diabetes constitui está relacionada com a sua crescente incidência e elevada prevalência, também, com a elevada mortalidade que lhe está associada. Plantas medicinais têm emergido como um tópico de grande interesse no tratamento da diabetes. Muitas plantas têm sido estudadas e reconhecidas como tendo propriedades hipoglicemiantes.

O objectivo deste trabalho é fazer uma revisão dos estudos realizados sobre o potencial das plantas popularmente utilizadas no tratamento da diabetes e suas complicações, assim como ressaltar aquelas cuja eficácia já se encontra cientificamente documentada e exemplificar algumas formulações a base de plantas existente no mercado.

Para a realização desta monografia foram consultados vários artigos científicos e de revisão, alguns sites da internet e livros na área da, patologia, farmacologia, farmacognosia e fitoquímica

Vários estudos farmacológicos comprovam que a maioria das plantas usadas na medicina popular como antidiabético apresentam actividade hipoglicemiante e que exibem nas suas constituições grupos químicos que podem ser usados como modelos para novos agentes.

Apesar da clara evidência do potencial das plantas, são precisos mais estudos no sentido de identificar os constituintes activos e o mecanismo pela qual elas exercem essa acção

Palavras-chave: Diabetes, Plantas Medicinais, fitoterapia da diabetes.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a serious worldwide health problem affecting millions of people. Its severity is related to its increasing incidence, high prevalence and also with the high mortality associated with it. Medicinal plants have emerged as a topic of great interest in the treatment of diabetes. Many plants have been studied and recognized as having hypoglycemic properties.

The aim of this paper is to review the studies on the potential of plants commonly used in diabetes treatment and its complications, as well as highlight those whose effectiveness has already been scientifically documented, illustrating some herbal formulations on the market.

To achieve this monograph were consulted several scientific papers and review articles, some websites and books in the field of pathology, pharmacology, pharmacognosy and phytochemistry.

Several pharmacological studies have shown that most plants used in popular medicine as antidiabetic has hypoglycemic activity and displays in its constitution chemical groups that can be used as templates for new agents.

Despite the clear evidence of the plants potential, more studies are needed to identify the active constituents and the mechanism by which they exert this action.

Keywords: Diabetes, Medicinal plants, Oral hypoglycaemic agents

ÍNDICE

1. Introdução.....	1
2. Métodos	3
3. Corpo Monográfico	4
3.1 Definição e descrição da Diabetes	4
3.2 Diagnóstico	6
3.3 Classificação da diabetes	7
3.4 . Importância do problema / Prevalência em Portugal	9
3.5 Complicações da diabetes	10
3.6 Terapêutica da diabetes	12
3.6.1 Terapia com insulina	12
3.6.2 Antidiabéticos oral	14
3.7 Plantas medicinais como alternativa terapêutica	17
3.7.1 Aspectos históricos sobre o uso de plantas medicinais	17
3.8 Plantas medicinais no tratamento da diabetes	18
3.8.1 Modelos animais / Indução da diabetes	19
3.8.2 Exemplos de plantas tradicionalmente usadas no tratamento da diabetes..	20
3.8.3 Plantas com relevo terapêutico cientificamente aprovadas.....	21
3.8.4 Plantas usadas na medicina popular como potenciais antidiabéticos.....	33
3.8.5 Exemplos de plantas medicinais em investigação.....	38
3.9 Medicamentos a base de plantas.....	43
3.9.1 Formulações a base de plantas existente no mercado.....	43
4 Conclusão.....	47

Índice de figuras e tabelas

Figura 1: Metabolismo normal da glucose no sangue

Figura 2: Espécie *allium sativum* e seu composto activam alicina

Figura 3: Espécie *Allium cepa* e os constituintes a) S-metil cisteína sulfóxido, b) quercetina

Figura 4: Raís da espécie *Panax ginseng* seus constituintes activos- ginsenosídeos

Figura 5: Espécie *Gymnema sylvestre* e o composto activo ácido gymnemico

Figura 6: Espécie *Momordica charantia* e o composto activo charantina

Figura 7: Espécie *Trigonella foenum-graecum* e o aminoácido 4-hidroxisoleucina

Figura 8: Espécie *Genista tenera* e seus constituintes activo - estrutura da alpinumisoflavona (1) e isoflavona (2, 3, 4, 5)

Figura 9: Espécie *Lagerstroemia speciosa* e o composto ácido corosolico

Tabela I: Critério de classificação do metabolismo da glicose segundo OMS e ADS. (valores de glicose no plasma sanguíneo)

Tabela II: Tipos de insulina

Tabela III: Exemplo de plantas tradicionalmente usadas no tratamento da diabetes

Agradecimentos

Expresso o meu agradecimento a todos os que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho. Na impossibilidade de enumerar todos os envolvidos gostaria de apontar algumas pessoas que pela sua contribuição e dedicação não posso deixar de destacar.

Em primeiro lugar quero agradecer à professora Olga Duarte Silva pela possibilidade de realizar esta monografia, bem como pela orientação e por todo o tempo que me foi disponibilizado.

Quero fazer um agradecimento especial aos meus pais, Estevão Pereira e Maria Celestina Pereira, cuja vida foram delineadas em prol da minha educação e felicidade, e aos meus irmãos Denise Pereira, Helder Pereira e Claudea Pereira, pela amizade e companheirismo

Agradeço a todos os meus amigos pela compreensão nas situações em que não pude estar na sua companhia para me poder dedicar a este trabalho.

A todos os meus mais sinceros agradecimentos.

1. INTRODUÇÃO

A diabetes constitui um grave problema a escala mundial. Sabe-se que a sua incidência tem vindo a aumentar em todos os países. A organização mundial da saúde (OMS) estimou em cerca de 370 milhões de diabéticos para o ano 2030.

O aumento dos casos de diabetes tipo 2 deve-se a uma combinação de factores, entre os quais se destacam o estilo de vida sedentária e o aumento da obesidade associada a uma alimentação desequilibrada.

A mortalidade e a morbilidade associadas a diabetes implicam gastos elevados em saúde tendo em conta ser uma doença que requer o tratamento dos sintomas, complicações e alterações no estilo de vida.

Estão disponíveis no mercado há décadas, fármacos que permitem o controlo clínico da doença mas ainda não possibilitam nem a cura nem a regressão das complicações e estão associados a reacções adversas graves.

São estes factores que têm direccionado cada vez mais pessoas a procurarem terapias alternativas e complementares. A fitoterapia surge como uma alternativa que comporta menores custos e efeitos secundários comparativamente à terapêutica actual com antidiabéticos orais.

O presente trabalho sob o título “Plantas medicinais e medicamentos à base de plantas na terapêutica da diabetes” destina-se a dar cumprimento ao disposto no Decreto-Lei nº74/2006 que contempla a apresentação de um estudo de revisão bibliográfica proposto pelo Núcleo de Estágios.

Este trabalho inicia-se com uma abordagem geral da diabetes, a terapêutica baseada no uso de insulina e hipoglicemiantes orais, prossegue depois com uma revisão sobre as principais plantas medicinais que são tradicionalmente utilizadas como hipoglicemiantes e finaliza com

a apresentação de algumas formulações à base de plantas existentes no mercado. Neste contexto, esta monografia tem como real propósito dar a conhecer de forma íntegra os benefícios da fitoterapia no contexto da diabetes e a sua relevância na descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos com menos efeitos adversos face aos existentes.

Reconhecida a importância e a eficácia das plantas no tratamento da diabetes, torna-se impreterível o desenvolvimento de mais estudos e a identificação dos compostos responsáveis por essa atividade hipoglicemiante, podendo perspectivar a utilização destas plantas na base de terapêutica adjuvante ou como suplementos nutricionais, em ambos os casos exercendo efeitos aditivos à terapêutica habitual com hipoglicemiantes orais.

2. MÉTODOS

Para a realização da presente monografia foram acedidos diversos motores de busca, nomeadamente, bibliotecas on-line como *b-on*, *my library* e *sites* científicos como *pubmed*, *medscape* e *european medicines agency (ema)*. Para recolha de informações as palavras-chaves foram criteriosamente inseridas, partindo da matriz *Medicinal plants*, associando-as depois a outras palavras, nomeadamente, *diabetes*, *Anti-diabetic activity*, *Oral hypoglycaemic agents*, *Diabetes phytotherapy* e *Active chemical constituents*.

Foram consultados mais de 80 artigos científicos cujos temas estavam direccionados para a área em questão. Todos os artigos foram publicados em revistas científicas da especialidade num período compreendido entre 1990 e 2011. A selecção dos mesmos primou pela relevância dos resumos e pela data de publicação. Na execução da monografia foram consultados livros na área da patologia, farmacologia, farmacognosia e fitoquímica.

A pesquisa para a execução do trabalho ocorreu entre o mês de Julho a outubro de 2011.

3. CORPO MONOGRÁFICO

3.1 Definição e descrição da Diabetes

A diabetes *Mellitus* (DM) é definida como um grupo de doenças do metabolismo ou segundo o Grupo de Estudo da Diabetes Mellitus – Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (1999), “um grupo de doenças metabólicas de etiologias múltiplas, caracterizado por hiperglicémia crónica com alteração do metabolismo dos hidratos de carbono, gorduras e proteínas, resultante de defeitos na secreção de insulina, e/ou na sua acção”.¹

Esta hiperglicémia crónica da diabetes encontra-se associada a danos de longo termo, disfunções e falhas em diversos órgãos.²

A glucose, que na sua maioria tem origem na digestão e absorção dos hidratos de carbono provenientes da dieta, é a maior fonte de energia do organismo. O seu destino metabólico depende de hormonas como glucagom, glucocorticoides, catecolaminas e hormonas do crescimento, as quais interagem com a insulina.^{1,3}

A insulina é uma hormona peptídica sintetizada nas células beta dos ilhéus de langerhans do pâncreas, segregada após as refeições. Trata-se de uma hormona anabólica, com acções metabólicas ao nível do metabolismo glicídico, lipídico e proteico. Esta hormona é secretada para a corrente sanguínea, onde circula quase inteiramente sob a forma livre.³ A insulina libertada pelo pâncreas exerce a sua acção sobre a célula alvo, após ligação ao seu receptor. O receptor da insulina é uma proteína transmembranar com actividade tirosina-cinase, formado por duas subunidades glicoproteicas, alfa e beta. A ligação da insulina ao seu receptor vai originar uma cascata de respostas intracelulares, conduzindo, nomeadamente, à translocação de permeases de glucose (GLUT) para a membrana e à activação de vias anabólicas e inibição de vias catabólicas.³

A glucose entra no **fígado** por difusão facilitada a favor do gradiente de concentração, a qual é metabolizada, produzindo Adenosina Trifosfato (ATP) pela via glicolítica. A insulina actua de forma a alterar a acção das enzimas, fazendo com que a glucose entre para o hepatócito, promovendo a glicólise e subsequente aumento da síntese de glicogénio, e inibindo enzimas importantes para os processos de glicogenólise e gluconeogénese, interrompendo a produção hepática de glucose. A porção de glucose que entra no hepatócito é convertida em triglicerídeos (TG) e exportada para o adipócito para ser armazenado.³

No **músculo-esquelético**, a insulina estimula directamente a entrada de glucose através da translocação realizada por transportadores de glucose, como a Glut-4. Assim, a insulina estimula a glicólise e a formação de glicogénio no músculo. A reserva de glicogénio muscular é rapidamente mobilizada como fonte energética durante o exercício, o qual pode não ser directamente repostos pelos níveis sanguíneos de glucose por carência da enzima glucose-6-fosfatase, a qual é necessária para permitir a passagem da glucose livre para a circulação. A estimulação insulínica melhora os efeitos desta na síntese proteica e diminui o acesso dos aminoácidos à circulação para servirem de substrato à gluconeogénese hepática. Desta forma, a insulina inibe a proteólise muscular não contribuindo para o processo de gluconeogénese hepático.³

No **tecido adiposo**, a insulina estimula a entrada de glucose via transportador Glut-4, promovendo substrato para a formação de energia e síntese de glicerol. A insulina tem como efeito principal neste tecido inibir a lipólise e estimular a entrada de ácidos gordos livres (FFA) para a síntese de TG. O nível elevado de FFA que se encontra na DM tipo 2 tem um papel muito importante no aumento da produção hepática de glucose.³

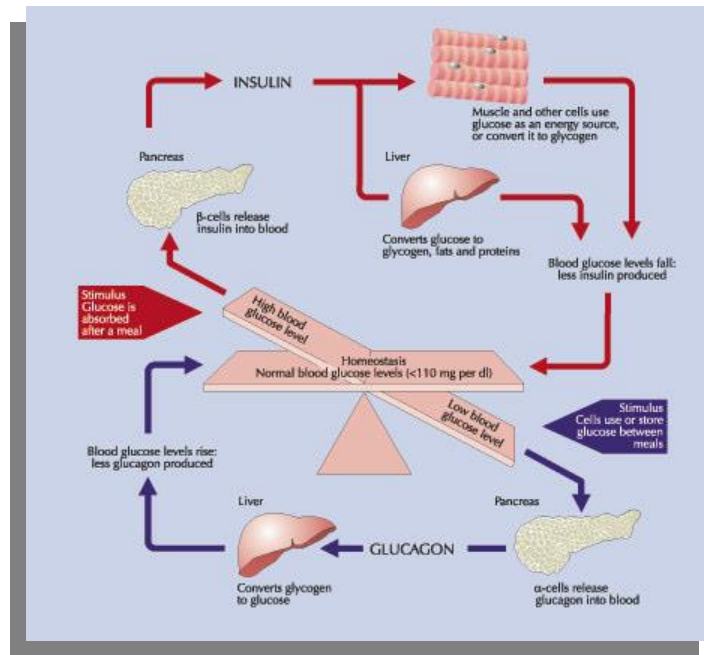


Figura 1: Metabolismo normal da glucose no sangue
(Acedido em): http://www.scienceinschool.org/repository/images/diabetes_glucose_large.jpg

Como referido anteriormente, a hiperglicémia resulta de uma deficiência endógena de insulina, podendo essa deficiência ser absoluta no caso da diabetes tipo 1 ou relativa quando se trata da diabetes tipo 2. Uma deficiência relativa de insulina surge normalmente devido às acções de resistência à insulina no músculo, tecido adiposo e fígado, bem como uma resposta inadequada das células beta pancreáticas ³.

Na resistência à insulina, embora possam existir níveis endógenos de insulina suficiente, estes não estão adequados para superar a resistência dos tecidos à mesma, ocorrendo hiperglicémia. Dado o estado de resistência à insulina, o pâncreas tenta contrariar os níveis de glicemia elevados pelo aumento de produção de insulina; no entanto, pela manutenção das necessidades por longos períodos de tempo, o pâncreas vai gradualmente perdendo esta capacidade e deixa de conseguir manter a normoglicemia.

Uma hiperglicémia marcada apresenta sintomas clássicos tais como: poliúria, polidipsia, polifagia, xerostomia, perda de peso e visão turva. Comprometimento do crescimento e susceptibilidade a certas infecções também podem acompanhar uma hiperglicémia crónica.

Uma diabetes não controlada pode acarretar consequências fatais, tais como cetoacidose diabética ou uma síndrome hiperosmolar não cetónica.²

3.2 Diagnóstico

Os critérios de diagnóstico da DM são bioquímicos e assentam em determinados valores de glicemia.

A OMS (Organização Mundial da Saúde) e a ADA (*American Diabetes Association*) classificam o metabolismo da glucose em três categorias, de acordo com os valores de glucose no plasma venoso, com base na medição em jejum ou na prova de tolerância à glucose oral (PTGO): Regulação Normal da glucose; “Pré-diabetes”: IFG – (*Impaired fasting glucose*) glicémia em jejum alterada e/ou IGT – (*Impaired glucose tolerance*) diminuição da tolerância à glucose e Diabetes. Os limites que definem cada uma das classes diferem com o tipo de medição efectuada e, no caso do limite inferior da classe IFG, diferem entre a ADA e a OMS. (Tabela I)

Tabela I: Critério de classificação do metabolismo da glucose segundo OMS e ADS. (valores de glucose no plasma sanguíneo)

Classes de glicémia	Glucose em jejum	PTGO
Regulação normal da glucose	< 110 mg/dL (OMS); < 100 mg/dL (ADA)	<140 mg/dL
Glicémia em jejum alterada (<i>IFG</i>)	110 a 125 mg/dL (OMS); 100 a 125 mg/dL (ADA)	<140 mg/dL
Diminuição da tolerância à glucose (<i>IGT</i>)	< 126 mg/dL	140 a 199 mg/dL
Diabetes	≥ 126 mg/dL	≥ 200 mg/dL

3.3 Classificação da diabetes

A classificação da diabetes baseia em critérios clínicos descritivos, complementados com a sua etiologia. Segundo a ADA, são definidos quatro subtipos principais da diabetes:

1-Diabetes tipo 1; 2- Diabetes tipo 2; 3- Diabetes gestacional e 4- Outros tipos especiais de diabetes.²

Diabetes tipo 1

A diabetes tipo 1 representa apenas 5 a 10% do total dos casos. É definida como uma doença resultante da destruição das células beta do pâncreas, atribuível quer a um processo auto-imune (DM imuno-mediada), quer a uma causa desconhecida (DM idiopática), levando a uma deficiência absoluta de insulina endógena. Situação que é responsável pelas manifestações clínicas da doença e torna a insulino-terapia indispensável para a sobrevivência.

Atinge na maioria das vezes crianças e jovens, embora possa surgir em qualquer idade. Quando a destruição da célula beta é súbita, a cetoacidose é muitas vezes a primeira manifestação da diabetes tipo 1.^{1, 2, 3}

Diabetes tipo 2

A diabetes tipo 2 é a forma mais frequente de DM, corresponde cerca de 90% dos casos totais de diabetes. Trata-se de uma patologia multifactorial, secundária a factores inatos geneticamente transmitidos, agravados por factores adquiridos no meio ambiente (obesidade e sedentarismo) para promover resistência insulínica e alterações das células beta. Resulta da existência de insulino-penia relativa, com maior ou menor grau de insulino-resistência. Após um longo período de tempo, ambas as condições se agravam e como consequência a glucose sanguínea aumenta.^{1, 3}

Contrariamente ao que sucede na diabetes tipo 1, os diabéticos tipo 2 não são absolutamente dependentes de insulina, embora alguns pacientes com DM tipo 2 necessitem de ser tratados

com insulina. A obesidade é sem dúvida o principal factor ambiental que conduz à diminuição da sensibilidade dos tecidos alvos ao efeito metabólico da insulina. ¹

Essa situação surge tipicamente em adultos, estando relacionada, sobretudo com os estilos de vida moderna, constituídos por ingestão excessiva de calorias e vida sedentária, associada a um genótipo susceptível, tendo por isso nos últimos anos surgido cada vez mais casos de jovens com este tipo de diabetes. ⁴

Mulheres com antecedentes de diabetes gestacional, indivíduos com hipertensão ou dislipidemia apresentam uma maior predisposição para este tipo de diabetes. ^{1, 3, 4}

Diabetes gestacional (DG)

A DG corresponde a um trastorno do metabolismo da glucose reconhecido pela primeira vez durante a gravidez. Envolve uma combinação de secreção e resposta inadequada da insulina. ²

Outros tipos específicos de diabetes

Os outros tipos específicos de DM são definidos como situações em que a diabetes é causada por outras etiologias identificáveis, nomeadamente: defeitos genéticos da função das células; defeitos genéticos da acção da insulina; doenças do pâncreas exócrino; endocrinopatias induzidas por fármacos ou químicos e infecções. ⁵

3.4 Importância da diabetes / Prevalência em Portugal

Dados epidemiológicos recentes mostram um impressionante aumento da diabetes em todos os países. Segundo as estimativas da OMS (2003), existiam em 2000 cerca de 170 milhões de diabéticos em todo o mundo, projectando-se para o ano 2030 a existência de cerca de 370 milhões. ²

Em Portugal, o Inquérito Nacional de Saúde (2005/2006) refere uma prevalência de 5% (cerca de 500 mil pessoas).

Dados 2005/2006 do Instituto Nacional de Estatística e Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (4º Inquérito Nacional de Saúde – 2005/2006) apontam para uma percentagem de diabetes na população do continente, na Região Autónoma dos Açores e Região Autónoma da Madeira de 6,5%, 6,7% e 4,6%, respectivamente. ¹

As mulheres são as mais afectadas e a doença aumenta a sua prevalência com a idade. Segundo referência da Direcção-Geral da Saúde (2000), a diabetes será a 5ª causa de morte em Portugal, sendo antecedida por: 1º Tumores malignos; 2º Doença cerebrovascular; 3º Doença isquémica do coração; 4º Pneumonia. Está, portanto, entre as principais causas de morte em Portugal, tal como na maioria dos países ocidentais. ¹

A gravidade do problema de saúde que a DM constitui está relacionada com a sua crescente incidência e elevada prevalência, mas também, com a elevada mortalidade que lhe está associada, envolvendo custos humanos, sociais e económicos elevados. ^{1,4}

3.5 Complicações da diabetes

Várias são as complicações que podem surgir inerentes a esta patologia, podendo manifestar-se a curto ou a longo prazo, designando-se por complicações agudas e complicações crónicas, respectivamente. Hoje é possível reduzir os danos através de um controlo rigoroso da glicemia, da tensão arterial e dos lípidos, bem como de uma vigilância periódica dos órgãos mais sensíveis (olho- retina, rim e coração). ⁵

As complicações agudas estão directamente relacionadas com alterações metabólicas rápidas, podendo ser prevenidas mediante uma prevenção terapêutica imediata. Fazem parte deste

grupo complicações como: hipoglicemia, coma hipoglicêmico, acidocetose, coma hiperosmolar e acidose láctica.¹

As complicações crônicas são causadas principalmente por lesões dos vasos. As lesões desses vasos comprometem a alimentação dos tecidos e órgãos com graves consequências.⁵

Essas complicações dividem-se em: lesões nos pequenos vasos (doença microvascular) e alterações ao nível dos grandes e médios vasos (doença macrovascular).

- Complicações microvasculares

Nefropatia diabética – a microalbuminúria é um dos sinais mais importantes de nefropatia incipiente. É possível determinar a microalbumina na urina de 24 horas. A sua presença é um sinal precoce de lesão renal e de risco cardiovascular.^{1,3}

Neuropatia – neuropatia periférica (polineuropatia simétrica distal) é a forma mais frequente, as alterações manifestam-se nas extremidades dos braços e das pernas (formigueiro, queimor, anestesia) com risco de úlcera nos pés e amputação (devido à complicação do “pé diabético”). A neuropatia autonómica pode ter repercussão no sistema cardiovascular, digestivo, urogenital (disfunção sexual).^{1,3}

Retinopatia – a retinopatia diabética é o processo patológico mais comum e mais importante no doente diabético (tanto no caso da DM tipo 1 como na DM tipo 2); está fortemente relacionada com a duração da doença e é causada por mudança na espessura dos vasos de fornecimento de sangue à retina. Provavelmente constitui a principal causa de incapacidade visual entre os adultos.^{1,3}

- Complicações macrovasculares

Lesões a nível desses vasos são normalmente lentas e silenciosas levando a redução do seu calibre (aterosclerose). A principal causa é a deposição de lípidos nas paredes dos vasos, formando placas e reduzindo o calibre dos vasos tornando difícil a passagem do sangue com

oxigénio e nutrientes comprometendo a alimentação dos tecidos. Complicações cardiovasculares, arteriais periféricas e cerebrovasculares também são frequentes.

3.6 Terapêutica

O principal objectivo do tratamento consiste na manutenção dos níveis de glicemia para valores próximos do normal (concomitantemente com o controle do perfil lipídico e da hipertensão), reduzindo assim o risco das descompensações agudas e tardias. A terapêutica da diabetes assenta em três aspectos essenciais, sendo eles o regime alimentar, a actividade física e a medicação oral e/ou insulina, com um elemento fundamental de interligação que é a educação e informação para que seja possível a compreensão do problema e a indispensável colaboração do doente na criação de novos hábitos de vida.^{6,7}

Em alguns casos, não é necessário qualquer tipo de medicação, a mudança do estilo de vida e a correcta alimentação podem ser o suficiente. Noutros casos, a medicação oral torna-se fulcral, tendo como objectivo aumentar a produção de insulina, aumentar a sensibilidade à insulina ou baixar a libertação de insulina na corrente sanguínea, que em algumas situações (quando não se consegue um controle dos níveis de glucose por monoterapia) pode ser através de terapêutica combinada por associação de dois ou mais fármacos com mecanismos de acção que se complementam. Por vezes, quando o diabético tipo 2 não consegue um bom controlo metabólico, torna-se necessária a administração de insulina por combinação com antidiabéticos orais ou isoladamente.^{1,3}

Em Portugal estão aprovadas sete classes de medicamentos com mecanismos de acção diferentes, para o controlo da hiperglicémia em doentes com DM: insulina (humana); sulfonilureias; meglitinidas (glinidas); biguanidas; tiazolidinedionas; inibidores das α -

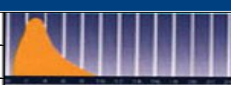
glucosidases; moduladores das incretinas, que incluem os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) e os miméticos do peptídeo-1, similar ao glucagom (GLP-1).^{6, 7}


3.6.1 Terapia com insulina


O diabético tipo 1 é tratado com insulina, uma vez que existe uma deficiência absoluta na sua produção.


A classificação das insulinas depende de características farmacocinética tais como, início de acção, duração de acção e o tempo necessário para atingir a sua concentração máxima. De acordo com estas características dispomos de: Insulinas de acção ultra-rápida ou ultra-curta, rápida ou de curta duração de acção, de acção intermédia, de longa duração de acção ou de acção lenta e ultralenta. As de acção rápida existem em solução cristalina, de absorção subcutânea rápida e com um início de acção 30 a 45 minutos após a administração. Existe, no entanto, uma grande variabilidade inter e intraindividual quanto à sua cinética. As insulinas de acção mais prolongada existem sob a forma de suspensão, adicionadas de protamina, por forma a retardar a sua absorção.^{6, 7} (Tabela II)

Tabela II: Tipos de insulina (retirado de)⁷

Insulina de acção rápida	
1. Início de acção - 30 a 45 minutos	
2. Pico máximo - 2 a 4 horas	
3. Duração de acção - 6 a 8 horas	
Nomes comerciais: Insulina Actrapid HM; Insulina Insuman Rapid; Insulina Humulin Regular e Insulina Humalog (recentemente disponível e de início mais rápido, e pico máximo e duração de acção mais curtos que as anteriores).	

Insulina de acção intermédia	
1. Insulina com protamina ou NPH	
2. Início de acção - 1 a 2 horas	
3. Pico máximo - 4 a 12 horas	
4. Duração de acção - 18 a 26 horas	
Nomes comerciais: Insulina Insulatard HM; Insulina Insuman Basal; Insulina Humulin NPH	

Insulina com zinco	
1. Início de acção - 1 a 3 horas	
2. Pico máximo - 6 a 15 horas	
3. Duração de acção - 18 a 26 horas	
Nomes comerciais: Insulina Monotard HM; Insulina Humulin Lenta	

Insulina de acção lenta	
1. Início de acção - 6 a 14 horas	
2. Pico máximo - não tem	
3. Duração de acção - 24 a 36 horas	
Nomes comerciais: Insulina Ultratard HM; Insulina Humulin Ultralenta	

O tratamento da diabetes tipo 2 normalmente inicia-se com a dieta e exercício físico, seguido por monoterapia com antidiabéticos orais. No entanto para muitos pacientes, esses regimes podem não ser suficientes para o controle da glicemia a longo prazo, necessitando assim de uma terapia combinada, com o uso concomitante da injeção da insulina.⁷

Sulfonilureias

As sulfonilureias actuam no pâncreas estimulando a secreção da insulina residual endógena, pelo que são eficazes em doentes com um mínimo de função pancreática. Aumentam a sensibilidade das células beta para segregar insulina em resposta as concentrações sanguíneas existentes e actuam nos tecidos sensíveis à insulina, aumentando a capacidade destes para a utilização. Deste grupo fazem parte fármacos como a glimepiride, glibenclamida, glipizide e a glicazida. São fármacos metabolizados pelo fígado e eliminados por via renal. Com excepção da glipizida, todas podem dar origem a metabolitos activos, pelo que esta deverá ser a sulfonilureia de eleição em doentes com IR.^{6,7}

Um dos efeitos adversos destes medicamentos é o de provocar hipoglicemia, podendo provocar aumento de peso.¹

Biguanidas

As biguanidas, tais como a fenformina e a metformina não modificam a secreção de insulina. Actuam inibindo a absorção gastrointestinal de glucose e a neoglicogénese hepática e aumentam a utilização periférica da glucose, sem causar hipoglicémia. A metformina é o fármaco de eleição nos diabéticos tipo 2 que apresentem dislipidémia e sobrepeso, podendo ser associada a uma sulfonilureia e/ou acarbose se o controlo metabólico não for satisfatório. Em situações particulares, podem também ser administradas concomitantemente com a insulina, em doentes de difícil controlo hormonal. Como efeitos adversos estão indicados

situações hematológicas (redução da agregação plaquetária), de acidose láctica, gastrintestinais (anorexia, náuseas, vômitos e diarreia), de má absorção (de ácido fólico, vitamina B12 ou aminoácidos) e ainda reacções alérgicas.^{7,8}

Tiazolidinedionas ou glitazonas

Tiazolidinedionas ou glitazonas, os fármacos pertencentes a este grupo melhoram o controlo glicémico por aumento da sensibilidade à insulina nos tecidos sensíveis, tais como no tecido adiposo e muscular e também no fígado. São comercializados duas em Portugal: a rosiglitazona e a pioglitazona. Estão indicadas para o tratamento da DM tipo 2, em combinação com metformina nos doentes obesos e com sulfonilureia em doentes cujo metformina não é adequada devido a contra-indicações ou a intolerância.^{1,7}

Inibidores da glucosidase alfa intestinal

Existe ainda uma família denominada inibidores da glucosidase alfa intestinal, tais como a acarbose. Estes fármacos inibem a alfa-glucosidase de forma competitiva, reversível e dose-dependente, atrasando a digestão e absorção dos hidratos de carbono condicionando um atraso e redução dos níveis de glicemia pós-prandial. Situações gastrointestinais (flatulência, aerofagia, diarreia e distensão abdominal), hepáticas (aumento das transaminases) e de hipocaliemia quando se associa às sulfonilureias são descritas como reacções adversas. Há ainda referências ocasionais a sonolência, tonturas, cefaleias e redução da trigliceridemia.

Meglitinidas

A nateglinida, um derivado da fenilalanina, é um secretagogo da insulina, usado por via oral. Apresenta um tempo de acção rápido cujo efeito depende do funcionamento das células beta dos ilhéus pancreáticos. Apresenta particular efeito na hiperglicémia pós-prandial. Está

indicada para administração cerca de 15 a 20 minutos antes das refeições e recomendada para terapêutica de associação com metformina.^{4,6,7}

3.7 PLANTAS MEDICINAIS COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA

A Organização Mundial de Saúde (OMS) listou mais de 21.000 plantas, usadas para fins medicinais em todo o mundo, no entanto, apenas à uma pequena quantidade foi cientificamente reconhecida propriedades medicinais.^{8,9}

Nos países em desenvolvimento, mais de 80% da população recorrem à medicina tradicional (acupuntura, terapia manuais e plantas medicinais) nos cuidados básicos de saúde, seja por tradição cultural ou por falta de alternativas.⁸

O desenvolvimento de novos fármacos pela indústria farmacêutica constitui um processo dispendioso e demorado. A actual situação geoeconomia bem como, a existência de um conjunto de plantas cuja composição ainda não é conhecida, leva a antever um aumento da investigação nesta área, tendo em vista o trinómio qualidade, segurança e eficácia, de onde poderão surgir novos medicamentos com acções e toxicidades conhecidas.⁹

3.7.1 Aspectos históricos sobre o uso de plantas medicinais

O saber sobre o valor terapêutico das plantas tem seguido a evolução do homem através dos tempos. As primeiras civilizações cedo se aperceberam da existência, ao lado das plantas comestíveis, de outras capazes de exercer efeito sobre o organismo, tanto a nível curativo como efeitos tóxicos.⁹

Em determinados países muitas plantas têm sido utilizadas empiricamente no trataento da diabetes, enquanto, noutros países como a Índia e a China o seu uso está bem definido fazendo parte dos sistemas de saúde tradicionais do país.

Nos últimos anos, o consumo de medicamentos à base de plantas para tratamento de um leque alargado de patologias tem aumentado consideravelmente. Isso deve-se principalmente a crença de que esses medicamentos são inócuos em contraste com os fármacos convencionais,

e ideia de que o que é natural é bom. Este conceito de segurança é, incorrecta, uma vez que estão já documentados inúmeros efeitos secundários associados ao consumo de medicamentos à base de plantas.⁹

3.8 PLANTAS MEDICINAIS NA TERAPÊUTICA DA DIABETES

É evidente que devido aos efeitos adversos inerentes aos fármacos usados actualmente, existe a necessidade de agentes seguros e que possam ser usados a longo prazo, causando o mínimo de efeitos adversos.¹⁰

São inúmeras as plantas tradicionalmente utilizadas na terapêutica da diabetes tipo 2 e suas complicações. Estudos farmacológicos comprovam que a maioria das plantas apresentam actividade hipoglicemiante e que exibem nas suas constituições grupos químicos que podem ser usados como modelos para novos fármacos antidiabéticos.

A actividade das plantas testadas em animais e humanos é em grande parte, atribuída à capacidade de diminuir a hiperglicémia, reduzir a glicemia em jejum e /ou aumentar a tolerância à glucose.¹⁰

Segundo M. Upendra, (2010) estas capacidades estão relacionadas com a presença de compostos bioactivos. Estes compostos incluem polissacarídeos, terpenóides, flavonóides, esteróides, alcalóides, e outros constituintes. Os polissacarídeos estão presentes na maioria das plantas medicinais. Esses compostos bioactivos reduzem os níveis de glucose no sangue e impede a absorção da glucose a partir do trato gastrointestinal, reduzindo assim a hiperglicémia pós-prandial.^{11, 12}

Os mecanismos de acção pelos quais se verificam essa redução podem ser: aumento da secreção de insulina através da estimulação das células beta pancreáticas; resistência as hormonas como o glucagon que aumentam os níveis de glucose no sangue; aumento do número e da sensibilidade dos receptores da insulina; diminuição da perda de glicogénio;

aumento do consumo de glucose nos tecidos e órgão; papel insulinomimético tanto *in vivo* como *in vitro*; eliminação de radicais livres; estímulo ao aumento da microcirculação do sangue no organismo e outras acções, como a redução do trânsito intestinal.^{11,12}

3.8.1 Modelos animais / Indução da diabetes

Modelos animais são amplamente utilizados para investigar a eficácia *in vivo*, o mecanismo de acção e os efeitos adversos das plantas antidiabéticas e seus princípios activos. Dada a variabilidade inter-individual, não é possível estabelecer um único modelo padrão de estudo. Diferentes modelos animais têm sido utilizados, cada um exibindo uma selecção de características diferentes.⁸

Os modelos mais utilizados para estudos *in vivo* são os pequenos roedores tratados com streptozotocinas (STZ) ou com aloxano. A STZ é um glicosídeo nitrosouria natural isolado do *Streptomyces achromogenes* e estimula a produção de radicais livres, o que leva à destruição e à disfunção das células beta dos ilhéus de Langerhans. Este xenobiotico é usado para induzir diabetes com concomitante deficiência de insulina. Uma dose simples produz o modelo experimental de DM tipo 2.^{8,9}

O aloxano (2,4,5,6-tetraxipirimidina; 5,6-dioxiuracil), um derivado da pirimidina, é muito selectivo para células beta pancreáticas. No entanto, apesar de ser um bom indutor da diabete, o seu uso está limitado devido a sua instabilidade química, metabolismo rápido e alguns factores, tais como a idade e a dieta do animal. O que exige cautela quando se deseja estabelecer uma relação clara entre as doses de aloxano e sua concentração efectiva no pâncreas.⁸

É importante ressaltar que os agentes que exibem um efeito de redução da glucose no sangue em animais não são necessariamente eficazes no homem e vice-versa.⁸

3.8.2 Exemplos de plantas tradicionalmente usadas na terapêutica da diabetes

As diversidades, bem como as semelhanças podem ser encontradas no uso de plantas em todo o mundo. No entanto, a flora local constitui um factor de selecção para o emprego dessas na medicina tradicional. A tabela que se segue aponta exemplos de algumas das principais plantas usadas na medicina tradicional Asiática, assim como os principais grupos de constituintes para o tratamento da diabetes.¹⁰

1. Tabela III **Exemplo de plantas tradicionalmente usadas no tratamento da diabetes (retirado de): Herbal Medicines for Diabetes Mellitus, 2010** *International Journal of PharmTech Research* 2010, **2** (3): 1883- 1892

Botanical name	Family	Parts used	Main Active components
<i>Allium sativum</i>	Alliaceae	Bulbs	Allyl propyl disulphide, allicin
<i>Annona squamosa</i>	Annonaceae	Fruits	Liriodenine, moupinamide
<i>Areca catechu</i>	Arecaceae	Seed	Arecaine and arecoline
<i>Artemisia pallens</i>	Asteraceae	Leaves and flowers	Germacranolide
<i>Azadirachta indica</i>	Meliaceae	Leaves, flowers & seed	Azadirachtin and nimbin
<i>Bauhinia forficata</i>	Leguminosae	Leaf	Astragalin, kaempferitrin
<i>Beta vulgaris</i>	Amaranthaceae	Root	Phenolics, betacyanins
<i>Boerhavia diffusa</i>	Nyctaginaceae	Whole plant	Punarnavine and ursolic acid
<i>Camellia sinensis</i>	Theaceae	Leaves	caffeine and catechins
<i>Capparis decidua</i>	Capparidaceae	Fruit	Spermidine Isocodonocarpine
<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Lauraceae	Bark	Cinnamaldehyde, eugenol
<i>Combretum micranthum</i>	Combretaceae	Leaves	Polyphenols
<i>Elephantopus scaber</i>	Asteraceae	Whole plant	Terpenoid and 2,6,23 - trienolide
<i>Ficus bengalensis</i> Linn	Moraceae	Bark	Leucodelphinidin and leucopelargonin
<i>Gymnema sylvestre</i>	Asclepiadaceae	Leaf	Dihydroxy gymnemic triacetate
<i>Gynandropsis gynandra</i>	Capparidaceae	Root	<i>N,N</i> -diethyltoluamide
<i>Lantana camara</i>	Verbenaceae	Leaves	Lantanoside, lantanone
<i>Liriope spicata</i>	Liliaceae	Root	Beta-sitosterol, stigmasterol
<i>Momordica charantia</i>	Cucurbitaceae	leaves	Charantin, sterol
<i>Ocimum sanctum</i>	Labiatae	whole plant	Eugenol
<i>Panax quinquefolius</i>	Araliaceae	root	Ginsenosides, protopanaxadiol
<i>Parinari excelsa</i>	Chrysobalanaceae	Bark	Myricetin, quercetin
<i>Phyllanthus amarus</i>	Phyllanthaceae	whole plant	Phyllanthin
<i>Prunus amygdalus</i>	Rosaceae	Seeds	amygdalin
<i>Pterocarpus marsupium</i>	Leguminosae	Whole plant	Kenotannic acid, pyrocatechin
<i>Punica granatum</i>	Lythraceae	Fruit	Punicalagin, punicalin
<i>Ricinus communis</i>	Euphorbiaceae	Root	Ricinolic acid
<i>Salacia oblonga</i> wall	Celastraceae	Root bark	salacinol
<i>Sarcopoterium spinosum</i>	Rosaceae	Root	Catechin and epicatechin
<i>Smallanthus sonchifolius</i>	Asteraceae	Leaves	Sonchifolin, uvedalin, enhydrin, fluctuanin
<i>Swertia punicea</i>	Gentianaceae	Whole plant	Methyl swertianin and bellidifolin
<i>Tinospora cordifolia</i>	Menispermaceae	Root	Tinosporone, tinosporic acid

3.8.3 Plantas com relevo terapêutico cientificamente aprovado

Entre as plantas utilizadas popularmente no tratamento da diabetes apenas um pequeno número receberam avaliação científica. Desta lista constam algumas espécies como: *Acacia arabica*, *Aegle marmelos*, *Allium cepa*, *Allium sativum*, *Anthemis mobilis*, *Brássica juncea*, *Brickellia veronicaefolia*, *Cuminum cyminum*, *Gymnema sylvestre*, *Mangifera indica*, *Momordica cymbalaria*, *ocimum sanctum*, *Psacalium peltatum*, *Sida cordifolia*, *Trigonella foenum graecum*, *Terminalia catappa*, entre outras.¹³

Algumas espécies como *Momordica charantia*, *Panax ginseng*, *Trigonella fenugraecum*, *Gymnema sylvestre*, *Allium sativum* e *Aloe vera*, encontram-se distribuídas em diferentes pontos geográficos. Essa realidade advém de factores climáticos e da interacção cultural. O emprego dessas plantas em vários países suscitou um maior interesse na compreensão das suas actividades.¹¹

Allium sativum

Allium sativum, comumente conhecida como alho pertencente à família Liliaceae. Originária da Ásia o alho é, no entanto cultivado em muitos países, sendo ingrediente de grande importância na culinária.

Esta espécie apresenta propriedades medicinais como anti-hipertensor, anti-inflamatório, antibiótico, anti-séptico, antigripal, diurético e antidiabético.

A parte utilizada na terapêutica são os bolbos do alho constituídos por bolbilhos (dentes), cujo número pode variar de quatro a vinte.¹⁴

Vários estudos tiveram como objectivo a comprovação dos efeitos tradicionalmente atribuídos ao alho. Al-Qattan *et al.*(2003) investigaram os efeitos do extracto de bolbo do *Allium sativum* sobre os parâmetros bioquímicos em animais diabéticos induzido por STZ. Os resultados obtidos em animais tratados com 200 mg/kg do extracto não mostraram redução significativa dos níveis de glucose. No entanto, os animais tratados com uma dose de 400 mg/kg apresentaram uma redução na ordem dos 13% nos níveis de glucose sanguínea nos primeiros dias de tratamento e um aumento da percentagem de redução para um valor significativo ao fim do 29º dia de experiencia.¹⁴ Um outro estudo em animais, comprovou que a administração oral do extracto de alho reduz significativamente os níveis de glucose, colesterol total, triglicerídeos, ureia, ácido úrico, creatinina, alanina aminotransferase (ALT) e

aspartato aminotransferase (AST), e aumenta os níveis de insulina sérica em ratos diabéticos, mas não em ratos normais, quando comparado com o fármaco glibenclamida. Um estudo recente levado a cabo por Ashraf *et al.*(2011) envolveu pacientes diabéticos tipo 2 e teve como objectivo avaliar os efeitos da adição dos comprimidos de alho à terapia antidiabética padrão. Os resultados demonstraram uma redução significativa dos níveis de glucose, colesterol total, triglicerídeos, LDL, assim como um aumento dos níveis de HDL no grupo tratado com alho e metformina em relação ao grupo controle (metformina + placebo).

A Alicina, um composto isolado do alho, produziu significativa redução da glucose no sangue dos ratos diabéticos testados. Pensa-se que o mecanismo de acção pelo qual exerce esse efeito hipoglicemiante envolve um atraso na absorção da glucose pelo trânsito gastrointestinal.¹⁵ Embora o mecanismo exacto para o efeito hipoglicemiante do alho não se encontra bem definido, tem sido proposto em alguns estudos que o alho actua como um secretagogo de insulina. Augusti *et al.* constataram que o composto S-alil cisteína sulfóxido apresenta importante actividade na regulação da glucose comparativamente à insulina e ao fármaco glibenclamida. Esta actividade antidiabética pode ser explicada pelo facto deste composto exercer um controle sobre a peroxidação lipídica, assim como devido à capacidade de estimular a secreção de insulina.^{14, 15,16} (figura 2)

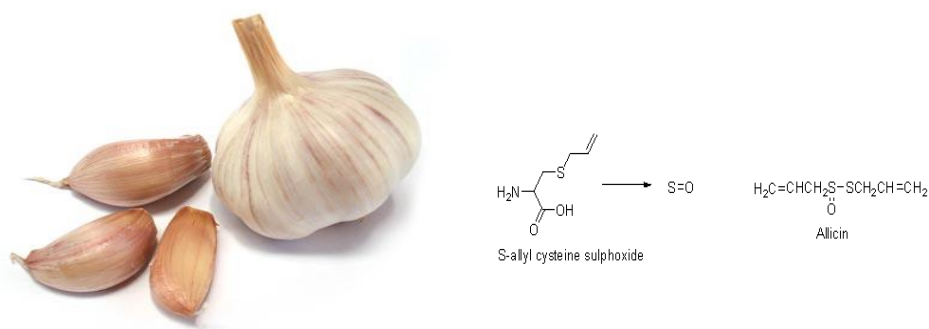


Figura 2: *Allium sativum* e um dos seus constituintes (alicina)

Esses dados confirmam a capacidade hipoglicemiante do alho, o que leva a sugerir a sua utilização como terapia complementar em pacientes diabéticos.¹⁶

Allium cepa

Allium cepa, (família Alliaceae) popularmente conhecido como cebola é nativo do sudoeste Asiático, assim como *Allium sativum*, esta espécie é cultivada em todo o mundo para utilização na culinária. O seu uso na medicina popular no controlo da pressão arterial, colesterol, diabetes e como anti-séptico advém de muitos anos. A parte utilizada é o bolbo.

Estudos realizados comprovam o potencial antidiabético atribuída a *Allium cepa*. Os compostos responsáveis pela actividade antidiabética são S-metil cisteína sulfóxido (SMCS) e a quercetina^{17, 18}

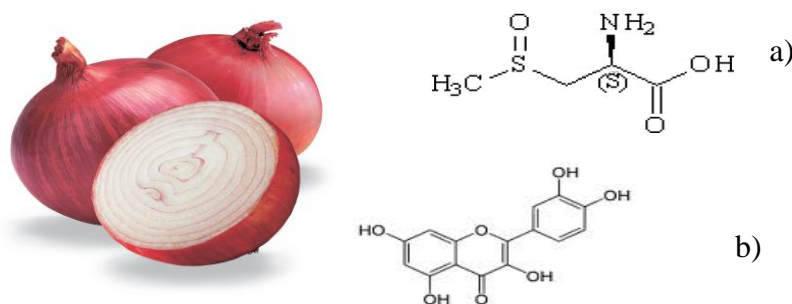


Figura 3: *Allium cepa* e dois dos seus constituintes a) S-metil cisteína sulfóxido, b) quercetina.

A administração de 200mg /kg do aminoácido contendo enxofre isolado da cebola, S-metilcisteína sulfóxido, durante 45 dias a ratos com diabetes induzidos por aloxano, conduziu a uma diminuição significativa da glicemia e lípidos séricos e normalizou a actividade da hexocinase, glucose-6-fosfatase e da HMG- CoA redutase.¹⁹

Jund *et al.* (2011), examinaram a capacidade hipoglicemiante e de sensibilização à insulina do extracto etanólico da casca da cebola (contendo quercetina) em ratos com diabetes induzida por STZ. A análise dos resultados mostrou que o extracto etanólico da cebola aumenta a

resposta à glucose e diminui a resistência à insulina associada a diabetes tipo 2. Esse efeito deve-se à capacidade de diminuir a desregulação metabólica dos ácidos gordos livres, e à supressão do *stress* oxidativo, assim como ao aumento da captação da glucose nos tecidos periféricos, por diminuição da expressão hepática do gene da inflamação.¹⁷

Ensaio em humanos mostraram que a administração de uma dose única de 50mg do extracto do bolbo a três pacientes diabéticos controlou o nível de glucose pós-prandial.¹⁷

Ginseng

O termo ginseng abarca um conjunto de espécies vegetais pertencentes à família Araliaceae, que são utilizadas na medicina tradicional Asiática a muitos anos. *Panax ginseng* (ginseng asiático) e *Panax quinquefolius* (ginseng americano), são conhecidas popularmente como potentes hipoglicemiantes. A parte utilizada é a raiz^{15, 20}

Segundo vários autores, os compostos responsáveis pela actividade hipoglicemiante são os polissacarídeos de saponinas triterpénicas tetracíclicas poli-hidroxiladas, os ginsenósidos.¹⁵

Os ginsenósidos Rb1 Rb2, Rg1, Re, Rg3 foram isolados e as suas bioactividades foram comprovadas. Estes compostos regulam a actividade das enzimas responsáveis pelo metabolismo da glucose de uma forma directa ou indirectamente e promovem a secreção da insulina.²⁰

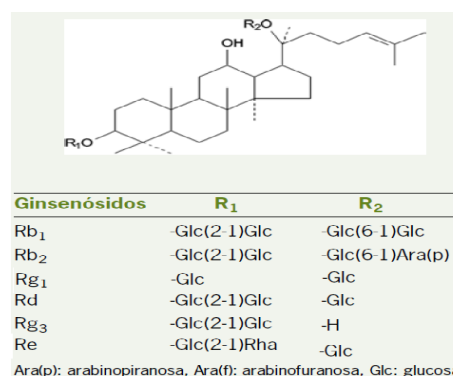


Figura 4: Raíz de *Panax ginseng* seus principais constituintes activos- ginsenósidos

Estudos demonstraram que o extracto da raiz de ginseng americano provoca uma alteração no metabolismo das células beta-pancreáticas, aumentando a produção de insulina e reduzindo a apoptose de uma forma dose-dependente.

Resultados de estudos *in vitro* e *in vivo*, confirmam que a raiz do *Panax ginseng* apresenta actividade hipoglicemiante. Extractos de *Panax ginseng* foram capazes de aumentar a produção de adenosina trifosfato (ATP) e por sua vez aumentar a produção de insulina. Concomitantemente com o aumento de ATP, o extracto conduziu a uma redução da proteína mitocondrial UCP-2 (*uncoupling protein 2*), que regula negativamente a secreção de insulina.

21, 22

Yin *et al*, estudaram o efeito do extracto etanólico de *Panax ginseng* em ratos diabéticos e obesos. Os relatos indicam uma redução significativa do ganho de peso corporal, diminuição dos níveis da glucose no sangue, triglicéridos e ácidos gordos livres, assim como um aumento do número de receptores da insulina.²³

Outros estudos *in vitro* usando ilhéus de langerhans isolados de ratos, demostram que os ginsenosidos promovem a libertação de insulina independente da concentração extracelular de cálcio e por mecanismo distinto do da glucose.²³

Um estudo clínico duplamente-cego (em humanos) avaliou os efeitos do ginseng em trinta e seis diabéticos tipo 2 recém-diagnosticados, durante um período de oito semanas. O resultado mostrou uma redução dos níveis de glucose e melhoria da capacidade física.²⁴

Embora as actividades metabólicas do ginseng estejam bem estabelecidas, o mecanismo molecular subjacente a actividades biológicas carece de estudos. Um dos mecanismos proposto é que a redução da glucose está relacionada com a activação da via sinalizadora de insulina e translocação do GLUT4. Outra hipótese assenta na capacidade de suprimir a

ingestão de alimentos através da inibição da expressão do neuropeptídeo y (NPY) no hipotálamo.²²

As propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias do ginseng podem também estar envolvidas nos mecanismos de sensibilização da insulina.^{22,24}

Gymnema sylvestre

Gymnema sylvestre é um arbusto pertencente à família Asclepiadaceae. Nativa da Índia e popularmente conhecida como “guma” as folhas de *Gymnema sylvestre* são utilizadas por médicos Ayurveda para redução do colesterol e triglicérides, tratamento da obesidade, da diabetes e suas complicações a vários séculos.¹⁸

O extracto aquoso e etanólico das folhas de *Gymnema sylvestre* forneceram duas fracções potencialmente activas; um contendo conduritól A, e outro contendo uma mistura de saponinas triterpenóides.¹⁸

O extracto bruto de *Gymnema sylvestre* e um composto farmacologicamente activo – ácido gimnêmico (GS3, GS4) isolado da planta, mostraram efeito hipoglicemiante dose e tempo dependente em ratos diabéticos induzidos por STZ.¹⁰

O ácido gimnêmico tem a capacidade de retardar a absorção da glucose e de estimular a secreção da insulina a partir de um processo de regeneração das células beta do ilhéu de Langerhans. O ácido gimnêmico liga aos receptores nas camadas absorptivas externa do intestino impedindo a absorção da glucose pelo intestino, o que resulta em baixos níveis de glucose no sangue.^{10,18}



Figura 5: Espécie *Gymnema sylvestre* e o composto activo ácido gymnemico

Estudos de extracto alcoólico das folhas, de *G.sylvestre*, em ratos diabéticos mostraram regeneração das ilhotas de Langerhans, diminuição da glucose no sangue, e aumento da insulina sérica.¹⁸ Estudos em humanos demostram que uma dose de 400-600 mg/dia de *G.sylvestre* reduziu os níveis de glucose sanguíneo.¹¹ Um outro estudo envolvendo 22 pacinetes tratados com uma dose de 400 mg/ dia do extracto de *G. sylvestre* em associação com os hipoglicemiantes orais revelou que todos ao pacientes demostraram melhoria no controle da glucose no sangue. 21 dos 22 pacientes foram capazes de reduzir consideravelmente a dose dos antidiabéticos orais, e cinco pacientes foram capazes de interromper a medicação oral e manter o controle da glucose no sangue apenas com o extracto da planta.²⁵

O mecanismo de acção pelo qual *Gymnema sylvestre* exerce seu efeito é, no entanto desconhecido. Pelcorsaud *et al.* propõem que *G sylvestre* estimula a libertação de insulina pelo aumento da permeabilidade da membrana.^{18, 25}

Como efeito secundário, a acção insulínica de *Gymnema sylvestre*, pode levar a uma redução ou perda do apetite.²⁶

Momordica charantia

Momordica charantia, também conhecida como melão amargo ou melão-de-são Caetano, é uma espécie pertencente à família Cucurbitáceae. Muitas espécies desta família são comestíveis e reúnem importante valor económico em muitos países. Oriunda do leste indiano e sul da china, melão amargo é cultivada em todo o mundo para a prática da medicina tradicional. As partes utilizadas são as folhase frutas²⁷

O uso empírico como planta medicinal para o tratamento da diabetes e suas complicações (nefropatia e retinopatia) foi confirmado experimentalmente por observações recentes dos resultados de estudos em animais e humanos.²⁸

Melão amargo é conhecido por sua “insulina vegetal”, um polipeptídeo com 166 resíduos (polipeptídeo-p), isolado das sementes e outros tecidos que exerce um potente efeito hipoglicemiante após a injeção subcutânea. Outros polipeptídeos da planta foram estudados *in vitro*, sendo o mecanismo proposto para a hipoglicemia, a interacção com receptores adrenérgicos ou das corticotrofinas.²⁷

Outro componente activo é a charantina, uma mistura de dois glicosídeos pertencente ao grupo dos esteróides.²⁸

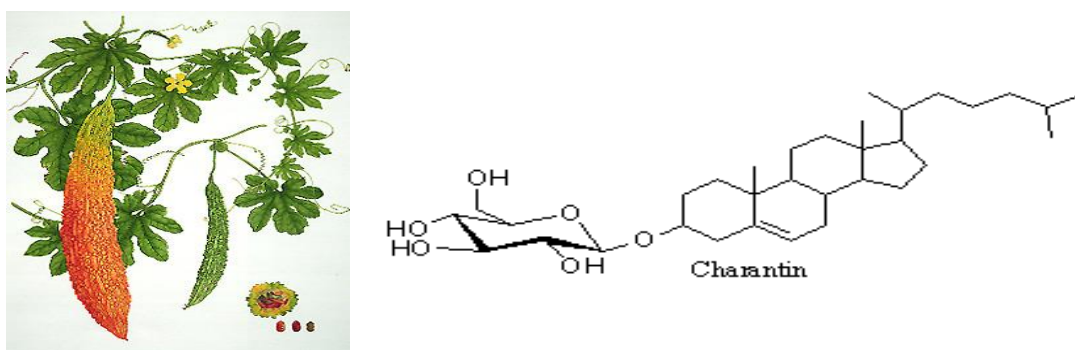


Figura 6: Espécie *Momordica charantia* e o composto activo charantina

Vários são os mecanismos propostos para explicar a acção hipoglicemiante de *Momordica charantia*. A actividade antioxidante e a protecção da integridade das células beta, constituem as principais vias. No entanto, melão amargo é também capaz de inibir a absorção de glucose no intestino, reduzir a gliconeogénese hepática, e aumentando a captação da glucose.^{23,24}

Day *et al.* (1990) consideram que o mecanismo de acção da *M.charantia* envolve um efeito extra-pancreático, reflecte-se num aumento do consumo da glucose no fígado e tecidos periféricos. Extracto das folhas de *M.charantia* influencia directamente a distribuição de glucose tanto no fígado como na periferia, isso deve-se ao aumento da oxidação e diminuição sistémica da glucose através da activação e inibição de enzimas chaves. A redução da hemoglobina glicada em pacientes diabéticos tratados com *M.charantia* reforça a teoria de uma acção extra-pancreático. Entretanto, um aumento dos níveis sanguíneos da insulina não foi observado.¹⁵ Outro estudo levado a cabo por Miura *et al.* (2001) evidenciou que o extracto das folhas de melão amargo desencadeia uma diminuição da resistência à insulina em diabéticos tipo 2 através da capacidade em aumentar a quantidade de glucose transportada pelas proteínas presentes na membrana plasmática e no músculo. Alguns investigadores apontam para um efeito secretagogo da insulina, em células betas viáveis.

Os resultados de estudos realizados em ratos com diabetes induzido por STZ atribuem a actividade hipoglicemiante da planta à capacidade de supressão da peroxidação e apoptose das células betas e à activação da glucoquinase hepática, hexoquinase e fosfofrutoquinase. Além da redução da taxa de glucose no sangue, os extractos da folha de *Momordica charantia* e *Eugenia jambolana* (Myrtaceae) mostraram ter um importante papel na protecção dos glomérulos de efeitos prejudiciais da diabetes, na redução da poliúria, albuminúria e hipertrofia renal.¹²

De uma forma global, os estudos desenvolvidos em animais e as observações colectadas pela etnofarmacologia, sugerem que, o melão amargo possui importante papel no tratamento da diabetes.^{12, 29}

Uma receita tradicionalmente usada para o tratamento da diabetes envolve: Decocção: 20 g de folhas picadas (frescas ou secas) em um litro de água durante um minuto. Deixar em infusão durante 10 minutos. Tomar uma xícara (chá) pela manhã e outra antes do jantar.²⁹

Trigonella foenum-graecum.

Pertencendo à família das Leguminosae esta planta, também conhecida por feno-grego, alfarva ou alforva, é originária da Índia e Paquistão.

As sementes do feno-grego têm sido amplamente empregues na medicina tradicional para o tratamento da diabetes.

As propriedades antidiabéticas atribuídas ao feno-grego foram evidenciadas através de vários estudos em animais. Estudos em humanos também demonstraram inequivocamente benefícios hipoglicemiantes e melhoria na tolerância à glucose tanto em diabéticos tipo 1 como em diabéticos tipo 2.¹⁸

A administração do pó da semente de feno-grego em animais diabéticos demonstrou uma redução dos níveis de glucose no sangue e um restauro parcial da actividade das enzimas-chaves do metabolismo lipídico.³⁰

As sementes do feno-grego constituem uma excelente fonte de fibras alimentares, o que as torna benéficas no contexto da diabetes. Um dos mecanismos propostos para o efeito hipoglicemiante de *Trigonella foenum-graecum* está relacionado com a interferência na absorção intestinal da glucose devido ao seu elevado teor em fibra e/ou a viscosidade da preparação. O mecanismo envolve a capacidade das fibras em retardar o tempo de

esvaziamento gástrico e a capacidade da planta em suprimir a libertação dos péptidos gástricos com propriedades inibitórias sobre a insulina e hormonas insulínótropas.¹⁸

Um aminoácido isolado da semente do feno-grego (4- hidroxisoleucina) e o alcalóide trigonelina também desempenham papel na sua actividade hipoglicemiante. Erica G. *et al*, afirmam que, devido a composição em 80% de 4-hidroxisoleucina, o feno-grego detém a capacidade de estimular a insulina.



Figura 7: *Trigonella foenum-graecum* e o aminoácido 4-hidroxisoleucina isolado da semente.

Estudos comprovam que as sementes e os extractos aquoso e etanólico do feno- grego diminuem a absorção de glucose, retardam o esvaziamento gástrico, reduzem a absorção de hidratos de carbono, assim como os níveis de colesterol e triglicerídeos.^{31,32}

Um estudo cruzado levado a cabo por Sharma *et al*. envolveu 60 pacientes diabéticos tipo 2. A administração de 12,5 mg do pó da semente de feno-grego durante 24 semanas promoveu uma redução significativa (40,6%) da glucose no sangue. Os mesmos autores examinaram o efeito de feno-grego sobre 10 pacientes com diabetes tipo 1 e a redução dos níveis de glucose foram igualmente observadas.³³

Outros estudos envolvendo pacientes diabéticos tipo 2, relataram que a administração de 15 g da semente moída de feno- grego com uma refeição reduz significativamente os níveis de glucose pós-prandial.

Nos estudos realizados, efeitos adversos como perturbações gastrointestinais (diarreia, flatulência) foram frequentemente relatados. É importante aconselhar os pacientes a iniciar o tratamento com uma dose mais baixa de feno-grego. A dose típica recomendada é de 1 a 3 gramas misturados em água ou comida e tomada às refeições. As sementes também podem ser preparadas em forma de chá por maceração de 500 mg da semente em 150 ml de água fria por três horas.³³

Avaliação toxicológica de pacientes diabéticos tratados com pó da semente do feno-grego, na dose de 25g por dia durante 24 semanas não mostrou toxicidade hepática clínica ou renal e nenhuma anomalia hematológica foi registada.³⁰

Devido à rica composição em fibras, a administração de feno-grego pode interferir com a absorção dos medicamentos orais. O uso concomitante de feno-grego com outros agentes hipoglicemiantes pode levar a uma abrupta redução do nível de glucose no soro. Investigadores recomendam mais estudos sobre essa planta no sentido de se desenvolver um novo fármaco para o tratamento da diabetes.^{30, 31}

3.8.4 Plantas usadas na medicina popular como potencial antidiabéticos

Uma revisão recente levado a cabo por G. Prasanna *et al* (2011) aponta vários estudos realizados com o objectivo de comprovar a capacidade e a segurança de muitas das plantas usadas na medicina popular para o controlo da diabetes.⁴²

O extracto aquoso de *Ficus religiosa* reduziu significativamente os níveis séricos de triglicerídeos e colesterol total em ratos com diabetes induzida por STZ, e mostrou potente actividade antidiabética.

O emprego de *Emblica officinalis* na medicina tradicional indiana advém de tempos antigos. A polpa da fruta contém proteínas, fibras, hidratos de carbono, cálcio, fósforo, ferro, vitaminas e matéria mineral. Em estudo com animais, a administração oral levou a redução significativa da glucose no sangue em quatro horas. Esta planta pode ser usada não só para o tratamento de perturbações relacionadas com a diabetes, mas também, para complicações cardíacas, hipercolesterolemia, doenças oftálmicas, e muitas outras patologias.

A actividade hipoglicemiante do extrato aquoso de *Carcum carvi* foi testada em ratos diabéticos induzidos por STZ. O estudo envolveu dois grupos de ratos diabéticos induzidos por 30 mg/kg e 60 mg/kg de STZ. A mesma quantidade de extracto aquoso foi administrada aos dois grupos de ratos, respectivamente. Os ratos administrados com 60 mg/ kg apresentaram protecção contra a retinopatia induzida por STZ sugerindo o emprego dessa planta no tratamento das complicações da diabetes.

***Anacardium occidentale* L.**

A espécie *Anacardium occidentale* Linn pertencente à família Anacardiaceae. Conhecida popularmente como cajueiro é oriunda do Brasil. As folhas de *Anacardium occidentale* são normalmente empregues na medicina tradicional em muitos países da África e América central como analgésico, anti-inflamatório, no tratamento da bronquite, cólicas intestinais e no controlo da diabetes.

Estudos em ratos revelaram a presença de alcalóides, saponinas e polifenóis no extracto da planta. L.tedong *et al.* (2006) demonstram através de um estudo realizado em ratos diabéticos induzido por STZ que o extracto de *A. occidentales* numa dose de 300 mg/ kg dia, produz um decrescimento significativo nos níveis de glucose. Cinco semanas de tratamento com duas doses diárias de *A. Occidentales* proporcionaram uma redução dose-dependente dos níveis de glucose no sangue de 71%.³⁵

O mecanismo de acção pela qual *A. Occidentales* reduz a glucose no sangue não é bem conhecido. Supõe-se que pode estar relacionada com o aumento dos níveis de glicogénio no fígado por um aumento da glicogénese e/ou diminuição da glicogenólise.

A planta também revelou ter propriedade antioxidante, desempenhando um papel importante na neutralização dos radicais livres sendo estes responsáveis por causar doenças como a diabetes.

Bauhinia forficata

Na medicina tradicional brasileira a árvore *Bauhinia forficata*, (família Leguminosae) é conhecida como pata de vaca. As folhas frescas são usadas no tratamento da diabetes.²⁵

Num estudo conduzido por M.T Pepato *et al.*(2002) a decocção das folhas e posterior administração a ratos diabéticos e a um grupo controlo num período de 31 dias, testemunhou uma diminuição da glucose no sangue e na urina.³⁶

Vários compostos foram isolados das folhas de *Bauhinia forficata*, dos quais destacam o flavonóide kaempferitrina e o sitosterol (esteróide).³⁶

A administração oral de kaempferitrina, um composto flavonóide considerável da fracção n-butanol das folhas da *Bauhinia forficata*, conduz a um grande efeito hipoglicémico em ratos normais e em ratos diabéticos aloxano-induzidos. Em ratos normais, a kaempferitrina diminui a glicemia apenas com a dose mais elevada do composto (200mg/kg), após uma hora da administração.

A planta também apresenta propriedades antioxidantes. A administração diária dos extractos aquosos, etanólicos e hexânicos durante sete dias numa doses de 200 e 400 mg/kg, p. o a ratos diabéticos induzido por aloxano demonstra reduções significativas da glicémia, triglicéridos, colesterol total.^{25, 36}

Outros estudos mostraram igualmente a eficácia dessa planta no tratamento da diabetes. No entanto, o mecanismo de acção pelo qual exerce esse efeito hipoglicemiante não está completamente esclarecido.

***Coccinia indica* (Cucurbitaceae)**

Coccinia indica (família Cucurbitaceae), uma planta indígena usada na medicina popular. Extractos secos da folha de *Coccinia indica* (500mg/kg) administrado a doentes diabéticos durante seis semanas restauram as actividades da enzima lipoproteína lipase (LPL) (reduzida em diabéticos não tratados), da glucose-6-fosfatase e da lactato desidrogenase (aumentadas em diabéticos não tratados).¹⁸

A fracção de tolueno revelou ser activa na redução da glucose sanguínea. Os triterpenos foram isolados nesta fracção, podendo ser os compostos responsáveis pela actividade antidiabética e correcção das funções metabólicas alteradas. O mecanismo de acção pode estar relacionado com a sua capacidade de reparar as células betas contra os danos induzidos pelo aloxano.³⁷

Linu usitatissimum

Nome científico *Linu usitatissimum*, da família Linaceae. a linhaça (nome popular) é uma planta popularmente empregue no tratamento da diabetes. Chá da semente é usado na terapia da diabetes, inflamações do estômago, bexiga, intestino, garganta e hemorróidas.

As informações obtidas sobre o uso na medicina popular da linhaça foram confirmadas e ampliadas por dados de pesquisas realizadas segundo a qual, a linhaça constitui uma substância com grande capacidade nutricional devido à rica quantidade em fibras solúveis e ômega-3.²⁹

Ocimum sanctum

A utilização desta planta no tratamento da diabetes advém de tempos antigos. Comumente conhecido como basílico ou manjerição o extracto aquoso da folha de *O.sanctum* tem mostrado significativa redução da glucose em ratos normais e diabéticos induzidos por aloxano. A significativa redução da glicémia, de aminoácido total, do colesterol total, dos triglicéridos e lípidos totais indica o efeito hipoglicémico e hipolipidemico em ratos diabéticos.

A administração oral de 200mg/kg do extracto de *O.sanctum* durante 30 dias conduziu a redução dos níveis de glucose para 9.06% e 26.4% em 15 e 30º dia respectivamente quando comparado com o grupo controlo. Esta planta também evidencia propriedades antioxidantes, antibacteriana, antifungica, antiviral, antistress, antitumoral, antimutagenica, imunoestimulante, entre outras.

Muitos dos compostos activos desta espécie já foram identificados, no entanto, são necessários mais estudos para que essas espécies sirvam de base para o desenvolvimento de novos fármacos.

Syzigium cumini* Linn /*Eugenia jambolana

Comummente conhecida como “jamum” ou “jambolão” a espécie *Syzigium cumini* (família Myrtaceae) é amplamente cultivada na Índia para aplicação na medicina tradicional. O extracto da casca, folha e semente de *Syzigium cumini* foram relatados como tendo propriedades anti-inflamatórias, antibacterianas e antidiabéticas. Receitas tradicionais indicam que a decocção de uma dose de 4g de extracto da casaca (duas colheres de sopa por cada chávena de água) é muito eficiente no tratamento da diabetes.

Um estudo descreveu que a administração do extracto aquoso da semente de *S. cumini* durante seis semanas, reduziu os danos causados nos tecidos do cérebro de ratos diabético induzido por aloxano, originou decréscimo significativo nos níveis lipídicos e nas substâncias que reagem com o ácido tiobarbitúrico, aumentou a concentração das enzimas catálase e superóxido dismutase assim como um aumento dos níveis séricos da insulina.

3.8.5 Exemplos de plantas medicinais em investigação

Ultimamente a atenção e a investigação de plantas tradicionalmente usadas como antidiabéticos tem aumentado. Uma revisão publicada recentemente listou um conjunto de plantas medicinais com propriedades antidiabéticas. Desta lista, algumas das plantas já são usadas na medicina popular a muitos anos e o efeito hipoglicemiante de algumas já foram estudadas e cientificamente documentadas.¹⁶

***Biophytum sensitivum* (Oxalidaceae)**

A planta herbácea anual perene é utilizada em medicina tradicional no Nepal. Estudos iniciais de dose-resposta demonstram que uma dose de 200mg/kg do peso corporal é ideal para induzir uma hipoglicémia. Em coelhos não-diabéticos em jejum de 16h, uma única administração produz uma diminuição da glicémia de 16,1% no final de 1h a 2h, sendo que o efeito persiste até ao fim de 6h (diminuição de 13,8%). Os níveis séricos de insulina apresentam-se significativamente aumentados nos animais tratados, o que revela uma acção do pâncreas (efeito insulínico), sugerindo que a resposta hipoglicémica de *B. sensitivum* pode ter sido mediada através do estímulo de síntese/libertação da insulina a partir das células-beta dos ilhéus de Langerhans.

Brassica nigra L (Brassicaceae)

É uma planta anual cultivada na Europa, no sul do mediterrâneo. A administração única diária de 200mg/kg de extracto aquoso a animais diabéticos, durante um mês, diminui a glicémia em jejum enquanto o grupo de controlo manteve esse valor elevado. Nos animais cujo extracto foi administrado o aumento da hemoglobina glicosilada (HbA1c) e dos lípidos é bem menor quando comparado com os níveis em animais de controlo.

Casearia esculenta (Flacourtiaceae)

É amplamente utilizada na medicina tradicional da Índia para o tratamento da diabetes. A administração oral do extracto aquoso da raiz (300mg/kg) durante 45 dias resulta numa redução significativa da glicemia e das actividades da glucose-6-fosfato e da fructose-1,6-bifosfatase, aumentando, porém a actividade da hexoquinase do fígado. Contudo, no caso de um extracto de 200mg/kg, a actividade é menor. Este estudo evidencia claramente que o extracto de *C. esculenta* possui uma potente actividade antihiperglicémica sendo, no entanto, mais fraca do que a glibenclamida.

Coriandrum sativum L (Apiaceae)

Uma planta nativa do sul da Europa e do norte de África para sudeste da Ásia. O extracto da semente do coentro (200mg/kg) aumenta significativamente a actividade das células beta, em comparação com os ratos de controlo. Esta planta diminui os níveis séricos de glucose em ratos diabéticos induzido por STZ e liberta insulina das células beta do pâncreas. O extracto revela actividade antihiperglicémica, e actividade *insulin-like* e *insulin-releasing*.

***Eclipta alba* (Asteraceae)**

É amplamente distribuída por toda a Índia, China, Tailândia e Brasil. A administração oral da suspensão da folha de *E. alba* (2 e 4g/kg) por 60 dias resulta numa significativa redução da glicemia, da hemoglobina glicosilada HbA1c, das actividades da glucose-6-fosfatase e da fructose-1,6-bifosfatase e num aumento da actividade da hexoquinase hepática. Assim, a administração oral de *E.alba* possui actividade anti-hiperglicémica potente

***Garcinia kola* (Clusiaceae)**

Pode ser encontrada na África, principalmente nas regiões subtropicais ou tropicais, em florestas húmidas. O extracto diminui a actividade microssomal da glucose-6-fosfatase e os produtos da lipoperoxidação. Com uma dose de 100mg/kg a glicemia em jejum de coelhos normoglicémicos diminui de 115mg/100ml para 65 mg/100ml após 4h. Em coelhos aloxano-diabéticos, a glicemia decresce de 506mg/100 ml para 285mg/mml em 12h. Uma mistura biflavonóica obtida a partir desta planta produz efeitos hipoglicemiantes significativos.

Genista tenera

Genista tenera (Leguminosae), comumente conhecida como piorna da madeira é uma planta endémica da ilha da Madeira, Portugal. A infusão da parte aérea da planta é usada na medicina popular como um adjuvante para o tratamento da diabetes.

O conhecimento cinético relativo à bioactividade desta planta ainda não está reconhecido.

Compostos flavonóides foram isolados da parte aérea planta. Um estudo recente em ratos diabéticos induzidos por STZ teve como objectivo a avaliação da actividade antidiabética do extracto n-botanol, a actividade antioxidante, assim como a actividade inibitória da acetilcolinesterase. Uma dose de 200mg/ kg, peso corporal /dia foi administrada durante 15 dias. O resultado obtido mostrou redução significativa nos níveis de glucose no sangue.

Em estudo de toxicidade *in vitro* não mostraram nenhuma evidência de citotoxicidade aguda ou genotoxicidade.

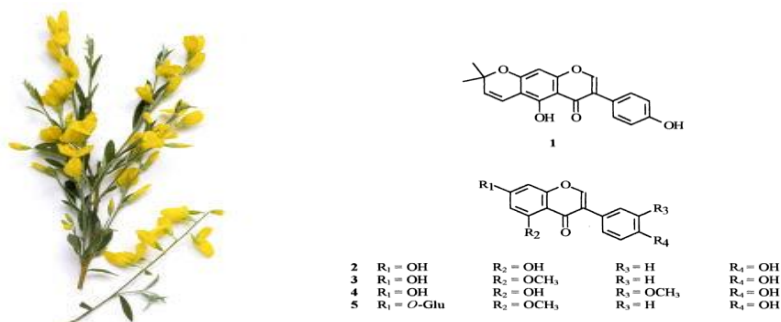


Figura 8: Espécie *Genista tenera* e seus constituintes activo - estrutura da alpinumisoflavona (1) e isoflavona (2, 3, 4, 5).

A propriedade antidiabética do extracto da planta tem sido correlacionada com sua propriedade antioxidante e o teor de flavonóides presente. Como antioxidante, estes compostos pode impedir o comprometimento progressivo da função das células beta pancreáticas devido ao stress oxidativo, reduzindo assim o desenvolvimento da diabetes tipo 2.^{38, 39}

***Lagerstroemia speciosa* (Lythraceae)**

A espécie *Lagerstroemia speciosa* (Lythraceae), proveniente do Sudeste Asiático é popularmente conhecida como banaba. As suas folhas têm sido tradicionalmente utilizadas sobe várias formas para o tratamento da diabetes e complicações renais. A popularidade desta planta atraiu a atenção de muitos cientistas. Vários estudos *in vivo* e *in vitro* confirmam a actividade antidiabética de *L. speciosa*.

Deferentes compostos foram isoladas e identificadas como os responsáveis pelo efeito antidiabético. O ácido corosolico foi isolado do extracto metanoólico de *L. speciosa*.

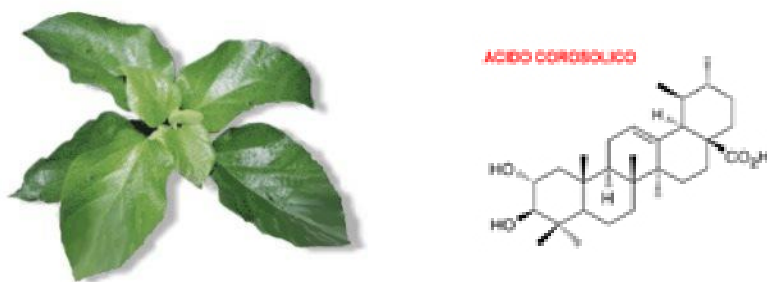


Figura 9: Espécie *Lagerstroemia speciosa* e o composto ácido corosolico

L. speciosa padronizada para 1% de glucosol (ácido corosólico) em doses diárias de 32mg e 46mg, durante 2 semanas, demonstra redução significativa nos níveis de glucose no sangue. Uma formulação em cápsula de gelatina mole de glucosol permite uma diminuição de 30% da glicemia, enquanto que uma formulação de pó seco em cápsula dura permite uma diminuição de apenas 20%. Verifica-se que a primeira formulação tem maior biodisponibilidade do que a segunda.

3.9 MEDICAMENTOS À BASE DE PLANTAS

A tendência actual e o novo despertar para a fitoterapia, a descoberta e, por consequência, o emprego de novos produtos terapêuticos provenientes de plantas, abrangem estudos que englobam conhecimento cultural, pesquisas científicas pertinentes e permanentes, a fim de que seja correctamente apontada e identificada a natureza dos princípios activos.

Alguns fármacos convencionais têm sido derivados de moléculas protótipos de plantas medicinais. A Metformina exemplifica um agente oral eficaz na redução da glucose, o seu

desenvolvimento foi baseado no uso tradicional de *Galega officinalis* (Leguminosas) para o tratamento da diabetes.

G.officinalis é rica em guanidina, um constituinte da planta que mostrou ter actividade hipoglicemiante. No entanto a guanidina revelou ser tóxica, limitando o seu uso clínico. Inerentes a este facto surgiram as biguanidas (dois anéis ligados de guanidina), tendo revelado um potencial antidiabético, solicitando o desenvolvimento da metformina.

Devido à dificuldade que a indústria farmacêutica apresenta na obtenção de novos medicamentos, a existência de uma panóplia de plantas, o desenvolvimento de métodos analíticos que garantam um maior controle da qualidade quer da matéria-prima quer do próprio medicamento, assim como a existência de legislação adequada à formulação dos medicamentos à base de plantas, apontam para um maior interesse no estudo e desenvolvimento na área da fitoterapia.

3.9.1 Formulações a base de plantas existente no mercado

Diversas formulações a base de plantas medicinais estão disponíveis no mercado indiano para o tratamento da diabetes e suas complicações.

A espécie *Panax ginseng* é incluída em muitas das formulações actualmente prescritas na China para o tratamento da diabetes e o mesmo se verifica na Índia para o uso de produtos contendo *Momordica charantia*.

O conhecimento da toxicidade das espécies constitui um critério importante na selecção.

Este capítulo tem como objectivo dar a conhecer algumas das formulações testadas e usadas na medicina ayurveda como anti-diabético. Estas preparações podem conter extractos aquosos ou pós das diferentes partes das plantas tradicionalmente usadas no tratamento da diabetes. A tabela que se segue aponta exemplo de algumas formulações usadas na medicina

ayurveda assim como componentes em plantas medicinais. A maioria dessas formulações apresentam na sua constituição outros compostos químicos como vanádio.

Aavirai kudineer	<i>Cassia auriculata</i> , <i>Cassia fistula</i> , <i>Salacia prinoidea</i> , <i>Cyperus rotundus</i> , <i>Saussurea lappa</i> , <i>Eugenia jambolana</i> and <i>Terminalia arjuna</i> .
Diagon tablets	<i>Eugenia jambolana</i> , <i>Andrographis paniculata</i> , <i>Tinospora cordifolia</i> , <i>Curcuma longa</i> , <i>Berberis aristata</i> , <i>Vetiveria zizanioides</i> , <i>Strychnos potatorum</i> , <i>Mimosa pudica</i> , <i>Gymnema sylvestre</i>
Diamed	<i>Azadirachta indica</i> , <i>Cassia auriculata</i> and <i>Momordica charantia</i>
Dianex	<i>Gymnema sylvestre</i> , <i>Eugenia jambolana</i> , <i>Momordica charantia</i> , <i>Azadirachta indica</i> , <i>Cassia auriculata</i> , <i>Aegle marmelos</i> , <i>Withania somnifera</i> and <i>Curcuma longa</i> .
Diasulin	<i>Cassia auriculata</i> , <i>Coccinia indica</i> , <i>Curcuma longa</i> , <i>Momordica charantia</i> , <i>Scoparia dulcis</i> , <i>Gymnema sylvestre</i> , <i>Emblica officinalis</i> , <i>Syzygium cumini</i> , <i>Tinospora cordifolia</i> , <i>Trigonella foenum graecum</i> .
Diaveda capsule	<i>Trigonella foenum graecum</i> , <i>Emblica officinalis</i> , <i>Curcuma longa</i> , <i>Melia azadirachta</i> , <i>Gymnema sylvestris</i> , <i>Tribulus terrestris</i> , <i>Tinospora cordifolia</i> , <i>Syzygium cumini</i> , <i>Azadirachta indica</i> , <i>Terminalia bellerica</i> , <i>Terminalia chebula</i> , <i>Piper nigrum</i> , <i>Piper longum</i> , <i>Zingiber officinale</i> .
DWN-12	<i>Strychnos potatorum</i> , <i>Terminalia chebula</i> , <i>Emblica officinalis</i> , <i>Terminalia bellerica</i> , <i>Salacia reticulata</i> , <i>Pterocarpus marsupium</i> , <i>Piper longum</i> , <i>Coccinidium fenestratum</i> , <i>Tribulus terrestris</i> , <i>Syzygium cumini</i> , <i>Rhabdium lyuoides</i> , <i>Elettaria cardamomum</i> .
GlucCare	<i>Glycyrrhiza glabra</i> , <i>Asparagus racemosus</i> , <i>Pterocarpus marsupium</i> , <i>Gymnema sylvestris</i> , <i>Momordica charantia</i> , <i>Commiphora mukul</i> .
Glucolib	<i>Eugenia jambolana</i> , <i>Gymnema sylvestris</i> , <i>Aegle marmelos</i> , <i>Melia azadirachta</i> , <i>Momordica charantia</i> , <i>Enicostema littorale</i> , <i>Trigonella foenum graecum</i> .
Glucomap tablets	<i>Enicostema littorale</i> , <i>Phyllanthus niruri</i> , <i>Eugenia jambolana</i> , <i>Melia azadirachta</i> , <i>Terminalia arjuna</i> , <i>Asphaltum</i> , <i>Aegle marmelos</i> , <i>Momordica charantia</i> .
Glucova	<i>Pterocarpus marsupium</i> , <i>Enicostema littorale</i> , <i>Eugenia jambolana</i> , <i>Tinospora cordifolia</i> .
GlucO-essentials capsules	<i>Vaccinium myrtillus</i> , <i>Gymnema sylvestris</i> , <i>Momordica charantia</i> , <i>Cinnamomum zeylanicum</i> , <i>Trigonella foenum graecum</i> , <i>Panax quinque</i> , <i>Panax ginseng</i> , <i>Viscum alba</i> , <i>Amorphophallus konjac</i> , <i>Hydrastis canadensis</i> , <i>Ocimum basilicum</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Plantago ovata</i> , <i>Pfaffia paniculata</i> , <i>Arctostaphylos uva ursi</i> .
Hyponidd tablets	<i>Momordica charantia</i> , <i>Swertia chirata</i> , <i>Melia azadirachta</i> , <i>Tinospora cordifolia</i> , <i>Gymnema sylvestre</i> , <i>Enicostemma littorale</i> , <i>Emblica officinalis</i> , <i>Eugenia jambolana</i> , <i>Cassia auriculata</i> , <i>Curcuma longa</i>
Mersina capsules	<i>Gymnema sylvestre</i> , <i>Momordica charantia</i> , <i>Cassia auriculata</i> , <i>Syzygium cumini</i> , <i>Phyllanthus emblica</i> , <i>Melia azadirachta</i> , <i>Trigonella foenum graecum</i> , <i>Coccinia indica</i> , <i>Tinospora cordifolia</i> , <i>Potassi carbonas</i> .
Madhumeha churna	<i>Azadirachta indica</i> , <i>Cassia auriculata</i> , <i>Cassia auriculata</i> , <i>Gymnema sylvestre</i> , <i>Eugenia jambolana</i> , <i>Eugenia jambolana</i> , <i>Zizyphus mauritiana</i> , <i>Curculigo orchoides</i> , <i>Melochia corymbifolia</i> , <i>Michelia champaca</i> , <i>Cynodon dactylon</i> , <i>Murraya koenigii</i> , <i>Acacia catechu</i> , <i>Cassia fistula</i> , <i>Salacia oblonga</i> and <i>Momordica charantia</i> .
Pancreas tonic	<i>Tinospora cordifolia</i> , <i>Syzygium cumini</i> , <i>Melia azadirachta</i> , <i>Momordica charantia</i> , <i>Gymnema sylvestre</i> , <i>Pterocarpus marsupium</i> , <i>Aegle marmelos</i> , <i>Cinnamomum zeylanicum</i> .
Tincture of Panchparna	<i>Coccinia indica</i> , <i>Cocculus villosus</i> , <i>Catharanthus roseus</i> , <i>Gymnema sylvestre</i> and <i>Momordica charantia</i> .

DIABECON

Uma formulação ayurveda constituída por 42 extractos de plantas medicinais, a maioria oriunda da Índia. Os constituintes principais são: *Eugenia jambolana*, *tinospora cordifolia* ,

Pterocarpus marsúpio, *Glomerulata Ficus*, *Momordica charantia*, *Ocimum sanctum* e *Gymnema sylvestre*.

A formulação produzida pela companhia farmacêutica “Himalaya” foi testada pela Health Science Authority (HSA) em animais e humanos, mostrando grandes resultados no tratamento da diabetes tipo 2. Diabecon desencadeia uma redução significativa da glucose no sangue por aumentar o conteúdo hepático e muscular em glicogénio, aumentar e regenera os níveis de péptidos bem como pela regeneração das células beta pancreáticas.

Devido ao seu efeito antioxidante, diabecon protege as células beta do *stress* oxidativo. A sua acção insulinomimética promove um decréscimo dos níveis da hemoglobina glicada, modulação do perfil lipídico e normalização da microalbuminúria.

A eficácia do Diabecon no tratamento e prevenção da retinopatia diabética e dislipidémia, assim como outras complicações da diabetes encontrar-se documentada e a sua segurança tem sido repetidamente comprovada. É recomendada a toma de dois comprimidos, duas ou três vezes por dia para o tratamento da diabetes e suas complicações

DIASULIN

Uma mistura de plantas contendo extractos de dez plantas medicinais demonstradas e testadas como tendo actividade antidiabética, antihiperlipidémica, e antioxidante. A formulação consiste em extractos da flor de *Cassia auriculata*, extractos da fruta da *Coccinia indica*, rizoma de *Curcuma longa*, frutos de *Emblica officinalis*, folhas de *Gymnema sylvestre*, frutos de *Momordica charantia*, planta inteira de *Scoparia dulcis*, sementes de *Syzigium cumini*, raiz de *Tinospora cardifolia*, e semente de *Trigonella fenumgreco*.³⁴

L.Pari *et al.* (2006) realizaram um estudo com o objectivo de testar a capacidade antioxidante do extracto etanólico de Diasulin sobre o fígado e rim de ratos diabéticos induzido por aloxano. A administração ora de 200 mg/kg durante 30 dias resultou num aumento significativo da glutathione redutase, superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase e glutathione-S-transferase, comprovando o efeito antioxidante da Diasulin. O estudo exibiu igualmente uma significativa redução dos níveis de glucose no sangue e um aumento da insulina plasmática.⁴⁰

DIABETA

Consiste igualmente numa formulação da medicina Ayurveda, disponível sob a forma de cápsulas. Integra uma combinação de plantas antidiabéticas com imunomoduladores, anti-hiperlipidémicos, anti-stress e hepatoprotectores de origem natural. Devido a sua complexa composição, Diabeta actua por diversos mecanismos e em diferentes locais controlando eficazmente as vias e os factores que desencadeia a diabetes.

A sua eficácia e segurança foram comprovadas não só como monoterapia mas também quando associada à antidiabéticos sintéticos. Concede uma sensação de bem-estar e alívio de sintomas como fraqueza, vertigens, dor nas pernas e no corpo, prurido e poliúria.

GLUCOLO

Glucolo é igualmente uma mistura de plantas medicinais com propriedades antidiabéticas descritas popularmente e algumas comprovadas por estudos científicos. A sua constituição engloba *Gymnema sylvestre*, *Pterocarpus marsupium*, *Emblica officinale*, *Enicostemma littorale* e *Syzygium cumini*.

Como anteriormente referido, extracto de *Gymnema sylvestre* apresenta propriedades significativas no controlo da diabetes. Estimula o pâncreas a produzir insulina e intervêm na

regeneração das células beta produtoras de insulina. *Pterocarpus marsupium*, impede a absorção de hidratos de carbono e interfere igualmente na regeneração de células beta. *Emblica officinale* enriquecido com vitamina c estimula o pâncreas a produzir insulina.

O glucolo, constitui um suplemento usado no tratamento da diabetes tipo 2 assim como dos efeitos secundários nocivos desta patologia. Recomendam-se dois comprimidos por dia, antes das refeições.

Os benefícios e a segurança das formulações à base de plantas são comprovados, mas a sua utilização inadequada como a automedicação, pode desencadear uma série de efeitos adversos, entre os quais estão descritas reacções alérgicas e alguns efeitos tóxicos graves. Em contrapartida, os relatos destes tipos de problemas são menos frequentes com o emprego de fitoterápicos do que com os medicamentos sistémicos.

Portanto, é importante que se façam pesquisas em plantas medicinais para que se possam descobrir novos fármacos como também informarem aos possíveis usuários do risco/benefício das mesmas.

4 Conclusão

A utilização de plantas medicinais apresenta-se como uma estratégia terapêutica bastante promissora que tem vindo a ser alvo de crescente interesse por parte dos cientistas. A grande variedade de plantas medicinais e a rica composição em grupos químicas que podem ser usados como modelos para novos fármacos são as principais características que o tornam tão apelativos.

Estudos comprovam a eficácia de muitas das plantas tradicionalmente usadas como antidiabéticas. Algumas espécies como *Momordica charantia* L., *Panax ginseng* , *Trigonella fenugraecum* L. *Gymnema sylvestre*, e *Allium sativum*. apresentam estudos detalhados em humanos e animais que comprovam a sua eficácia e segurança.

Apesar da clara evidência do potencial das plantas, são precisos mais estudos no sentido de identificar os constituintes activos de muitas plantas e o mecanismo pela qual elas exercem essa acção.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

2. Medina J: **o essencial da saúde – Diabetes**. Edição Quidnov 2007, **7**
3. American diabetes association: **Diagnosis and classification of diabetes Mellitus**. *Diabetes care* 2010, **33** (1): S62
4. McPhee Stephen J, Gonong Willian F: **Fisiopatologia da Doença – uma introdução à medicina clínica**. *McGraw-Hill* 2007, **5**: 444 – 458
5. Aicher Thomas D, Boyd Steven A, McVean M, Posted Anthony C: **Novel therapeutics and Targets for the Treatment of Diabetes**. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2010. Expert Reviews Ltd
6. Paiva C: **New diagnostic and classification criteria for diabetes mellitus**. 2001. **7** (4)
7. Cunhas I, Santos H: **Actualização na farmacoterapia da diabetes**. *Boletim do CIM* 2008, 3-4
8. <http://www.apdp.pt/tratamento.asp>
9. Ranjbar S, Larijani B, Abdollahi M: **A systematic review of Iranian medicinal plants useful in diabetes mellitus**. *Arch Med Sci* 2008; **4**, 3: 285–292
10. Cunha,A: **Aspectos históricos sobre plantas medicinais, seus constituintes activos e fitoterapia**. Fundação Calouste Gulbenkin
11. M.Upendra, M.Sreenivasulu, B.Chengaiah, K.Jaganmohan Reddy, C.Madhusudhana Chetty: **Herbal Medicines for Diabetes Mellitus: A Review**. *International Journal of PharmTech Research* 2010, **2** (3): 1883- 1892
12. Musbah O.M. Tanira: **Anti Diabetic Medicinal Plants** [online]
http://ijod.uaeu.ac.ae/iss_0201/2.htm
13. Negri G: **Diabetes melito: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes**. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2005, **41**, 2

14. Edwin jarald, siddaheswar balakrishnan joshi, dharam chandra jain: **Diabetes and Herbal Medicines.** *Iranian journal of pharmacology & therapeutics* 2008. **7**:97-106
15. Kiss, A.C.I., Takuku M.; Damasceno D.C., Campos K.E, Sinzato Y.K., Lima P.O., Volpato G.T. **Efeito do extrato aquoso de Allium sativum L. sobre parâmetros bioquímicos de ratas com diabetes induzido por Streptozotocin.** *Rev. Bras. Pl. Med* 2006, **8** (3):24-30
16. Pasupuleti, Vijai K. and Anderson, James W., [ed.]. **Nutraceuticals, Glycemic Health and Type 2 Diabetes.** 1^a. s.l. : *Wiley-Blackwell*, 2008
17. Kavishankar G.B, Lakshmidevi N, Mahadeva Murthy S: **Diabetes and medicinal plants-A review** *Int J Pharm Biomed Sci* 2011, **2**(3), 65-80
18. Euopean Medicines Adency: **Assessment report on Allium cepa L.,bulbus.** *Committee on herbal medicinal products* 2011.**347195**: 1-19
19. Soumyanath A: **Traditional Medicines for Modern Times- Antidiabetic Plants.** *Taylor & Francis Group, LLC* 2006
20. Ana C, Carvalho B, Diniz M, Mukherjee R: **Estudos da actividade antidiabética de algumas plantas de uso popular contra o diabetes no Brasil.** *Re v. Bras. Farm.,* **86**(1): 11-16, 2005
21. W.L:Li, H.C.Zheng, J.Bukuru, N.De Gimpeb: **Natural medicines used in the tradicional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus.** *Jornal of Ethnopharmacology* 2004. **92**: 1-21
22. Cunha A, Teixeira F, Silva A, Roque O: **Plantas na terapêutica. Farmacologica e esnsaios clínicos.** *Fundação Calouste Gulbenkian* 2007, **1**:422- 433.
23. Luo J, Luo L: **Ginseng on Hyperglycemia: effects and Mechanisms.** *eCAM* 2009;**6**(4):423–427

24. Ying J, Zhang H, Ye J: **Traditional Chinese Medicine in Treatment of Metabolic Syndrome** *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2008 . **8**(2): 99–111
25. D. K. Jania, T. M. Nesarib, D. Vijayakumar: **Review: Clinical study of Various Herbs for Antidiabetic Activity**. *Life sciences Leaflets* 2010. **4**:135-142
26. Yeh G., Eisenberg D, Kaptchuk T, Philips R: **Systematic Review of Herbs and Dietary Supplements for Glycemic Control in Diabets**. *Diabetes care*, 2003, **26**, (4): 1277–1294
27. Dey L, Attele A, Yuan C: **Alternative Therapies for Type 2 Diabetes**. *Alternative Medicine Reviw* 2002, **7** (1): 45- 55
28. K.A.Waskar, C.S.Magdum, S.S Patil, N.S Naikwade: **Anti-Diabetic Potential and Indian Medicinal plants**. *Journal of Herbal Medicine and Toxicology* 2008, **2** (1): 45-50
29. Paul A, Raychaudhuri S: **Medicinal Uses and Molecular Identification of two Momoedica Charantia Varietis – a review**. *Electronic Journal of Biology*, 2010, **6**(2): 43-51
30. Steffen P, S.J: **Plantas medicinais- Uso Popular Tradicional**. Instituto Anchietano de Pesquisas/UNISINOS 2010
31. Baquer N, Kumar P, Taha A, Kale R, Cowsi S, McLean P: **Metabolic and molecular action of Trigonella foenum-graecum (fenugreek) and trace metals in experimental diabetic tissues**. *J. Biosci.* **36** :383–396
32. Borah S, Das A, Saikia D, Borah J: **A Note on The use of Ethnomedicine in Treatment of Diabetes By Mishing Communitis in Assam, India**. *Ethnobotanical Leaflets* 2009 **13**: 1348- 52
33. Tripathi U, Chandra D: **the plants extracts of Momordica charantia and Trigonella foenum graecum have antioxidant and anti-hyperglycemic properties for cardiac**

tissue during diabetes mellitis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2009. **2**:5, 290-296

34. Shapiro K, Gong W: **Narural Products Used for Diabetes.** *J Am Pharm Assoc.* 2002,**42**:217–26.
35. Prasanna G, Saraswathi N, Devi B: **Diabetes Mellitus- Na Ethnomedicinal Perspective** *Journal of Pharmacy Research* 2011.**4**. (7): 2371- 2376
36. Tedong L, Dimo T, Dzeufiet P, Asongalem A, Sokeng D, Callard P, Flejou J, Kamtchouing P : **Antihyperglycemic and renal protective activities of *Anacardium occidentale* (anacardiaceae) leaves in streptozotocin induced diabetic rats.** *Afr. J. Trad. CAM* 2006. **2**(1) : 23- 35
37. Silva K, Filho V: **Plantas do gênero *Bauhinia*: Composição química e potencial farmacológico.** *Quim. Nova*, 2002 **25** (3): 449-454.
38. ALM: **The hypoglycemic activity of *Coccinia indica* Wight e Arn. And its influence on certain biochemical parametrers.** *Indian J. Pharmacol*,2004. **36** (4): 244- 250
39. Rauter A, Martins A, Borges C, Mota-Filipe H, Pinto R, Sepodes B, Justino J: **Antihyperglycaemic and Protective Effects of Flavonoids on Streptozotocin- Induced Diabetic Rats.** *Wiley Interscience* 2010. **24**: S133- S138
40. Ruter A, Martins A, Lopes R, Ferreira J, Serralheiro L, Araujo M, Borges C, Justino J, Silvia F, Goulart M, Oates J, Rodrigues J, Edwards E, Noronha J, Pinto R, Mota-Filipe H: **Bioactivity Studies and chemical profile of the antidiabetic plant *Genista tenera*.** *Journal of Ethnopharmacology* 2009, **122**: 384–393
41. Pari Leelavinothan, Saravanan Ramalingam: **Role of Diasulin, an Herbal Formulation on Antioxidant Status in chemical Induced Diabetes.** *International Journal of Pharmacology* 2006, **2** (1): 110- 115

